AUS DEM HYGIENISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK
DIREKTOR: PROFESSOR DR. VON WASIELEWSKI

ZUR VERWENDBARKEIT DES HORNHAUTVERSUCHES FÜR DIE GEWERBE-HYGIENISCHE BEURTEILUNG VON BENZOL UND VERWANDTEN LÖSUNGSMITTELN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
BEI EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT IN ROSTOCK

VORGELEGT VON
ERICH MÜLLER-LOBECK
ASSISTENZARZT AUS GRIMMA (SA.)

1 9 3 5

BUCHDRUCKEREI FRDR. BODE / GRIMMA I. SA.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Zuge der industriellen Entwicklung wurden im Laufe der letzten hundert Jahre mehr als 200 000 Chemikalien in den Produktionsprozeß eingeführt, ein Zeichen dafür, daß es kaum noch eine Industrie gibt, in welcher nicht die Chemie eine erhebliche Rolle spielt. Mit den im Laufe der letzten Jahrzehnte erzielten Ergebnissen der Erfassung der Materie im gasförmigen Zustand ist die Industrie dann weiter dazu übergegangen, die Stoffe im Produktionsprozeß in immer größerem Umfange im dritten Aggregatzustand zur Einwirkung zu bringen, wobei dann oft, ja fast immer, die Anwendung sehr hoher Drucke erforderlich geworden ist.

Mit dieser Entwicklung der Industrie haben sich für den gewerbehygienisch interessierten Arzt ganz neue Gesichtspunkte ergeben, besonders insofern als sich unter den gewerblichen Schädigungen des Menschen die Vergiftungen ständig vermehrt haben. Dabei ist die Arbeit des Arztes noch weiter dadurch erschwert, daß ihm sowohl die in ihm sonst bekannten Industriezweigen eingeführten Chemikalien, als auch besonders deren Gefährlichkeit für den Arbeiter lange Zeit unbekannt blieben und oft ein Zufall — eine Explosion, eine Betriebsstörung oder das Auftauchen gehäufter gleichartiger Erkrankungen in irgendeinem Industriezweig — ihm Anhaltspunkte für eine neue Gesundheitsschädigung des Arbeiters bietet. Oft bleibt diese Gefahr lange Zeit auch unerkannt, da die in Frage kommenden chemischen Stoffe akute Gesundheitsgefahren nicht bringen, aber die fortgesetzte Aufnahme kleiner Mengen des giftigen Stoffes auf die Dauer doch Gesundheitsstörungen verursacht, die dann wieder so wenig charakteristisch sind und so häufig unter allgemeinen Krankheitserscheinungen verlaufen, daß an die Möglichkeit einer Gifteinwirkung oder gewerblichen Schädigung zunächst nicht gedacht wird.

Gerade die Tatsache, daß durch kleine oder kleinste Undichtigkeiten in einem Röhrensystem, in welchem unter hohem Druck Substanzen in gasförmigen Zustand fortgeleitet werden, ununterbrochen

diese Substanzen sich der Atemluft beimengen können, die der Arbeiter atmen muß, bringt unbekannte Gefahren. Bei der Unzahl der neu eingeführten Stoffe und bei der Unzahl ständig neu zur Einführung gelangender Substanzen ist es unmöglich, daß über die Giftigkeit oder Ungiftigkeit im gesundheitlichen Sinne im voraus Aussagen gemacht werden können, zumal es oft nicht einmal dem Techniker, geschweige dem Arzt, bekannt ist, welche chemischen Verbindungen sich während des Fabrikationsprozesses als Zwischenprodukte bilden. So ist es möglich, daß sich durch chemische Umsetzungen aus an sich gesundheitsharmlosen Ausgangssubstanzen Zwischenprodukte oder Abfallsprodukte bilden, welche höchst giftige Eigenschaften haben können. Um nur ein Beispiel zu nennen: Aus dem harmlosen Tetrachlorkohlenstoff, der u. a. auch in Feuerlöschern enthalten ist, bildet sich bei Austritt auf glühendes Eisen bekanntlich das hochgiftige Phosgen.

Sind Aussagen über die Gefährlichkeit eines Stoffes und Aussagen über die Giftigkeit von Zwischen-, Abfalls- oder durch Zufall bei der Produktion entstehenden Substanzen — etwa auch über solche, die durch zufällige oder regelmäßige Verunreinigung auftreten können — nur in den allerwenigsten Fällen zu machen, so kann also nur die Erfahrung, auch wenn sie in solchen Fällen manchmal sehr traurig ist, der Lehrmeister sein. Uns als Ärzte ist also die Aufgabe gestellt, die Erfahrung durch das Experiment zu ergänzen. Und hier wird man auf das Tierexperiment nicht verzichten können, da nur dieses bei exakter Durchführung dem Gewerbehygieniker und dem gewerbehygienisch interessierten Arzt Mittel an die Hand gibt, sich darüber schlüssig zu werden, daß geeignete und wirksame Maßnahmen zum Schutze der Gesundheit des Arbeiters getroffen werden können. Bekannte Gefahren sind nicht halb so schrecklich als unbekannte, bekannten Gefahren ist der Mensch nicht so hilflos ausgeliefert wie unbekannten. Aber auch eingebildete Gefahren sind oft gefährlicher als wirkliche, sie stiften oft gesundheitlich mehr Unheil und belasten die Mitmenschen und Volksgemeinschaft mehr, als wirklich vorhandene es vermöchten.

In diesem Zusammenhange sei an die tierexperimentellen, gewerbehygienischen und toxikologischen Untersuchungen von K. B. L e h m a n n und seiner Schüler und ihre Bedeutung und ihren Erfolg für den Gesundheitsschutz der Arbeiter erinnert.

Kann das Experiment auch nur in den seltensten Fällen die praktische Erfahrung ersetzen, und gelingt es auch nur in einem geringen Teil der Bedingungen des Laboratoriumsexperiments die Bedingungen der Praxis anzupassen, so können uns doch gute experimentelle Ergebnisse in den Stand setzen, Gefahren vorauszusagen und möglichen

Gefahren vorzubeugen. In jedem Falle aber wird es gut und nützlich sein, wenn man die gesundheitliche Bedeutung von vielfach in der Industrie und in vielseitigen Industriebranchen benutzten Stoffe genau kennt, selbst wenn die durch das Experiment möglicherweise sich ergebende Ungiftigkeit des Stoffes auch nichts über die Ungiftigkeit in der Praxis entstehender Nebenprodukte oder Verunreinigungen aussagt.

Die nachfolgend angeführten Untersuchungen sollen sich so mit der Frage beschäftigen, ob und welchen Einfluß reine Stoffe, wie sie in den vielfach gebrauchten sogenannten technischen Lösungsmitteln enthalten sind, auf die Hornhaut des Versuchstieres ausüben. Wir gingen dabei von dem Gedanken aus, daß das Auge und besonders die Cornea frühzeitig und oft sehr heftig auf schädigende Einflüsse reagiert, und will man diese Reaktion als Warnungssignal dafür auffassen, da der in Frage stehende Einfluß auch für den Gesamtorganismus gefährlich ist, diese Untersuchungen nicht nur Bedeutung für die lokale Hornhautwirkung der untersuchten Stoffe, sondern auch im allgemeinen haben könnten. Doch auch allein die außergewöhnliche Gefährdungsmöglichkeit des Auges bzw. der Hornhaut wird die Versuche rechtfertigen, da das Auge und seine ungestörte Funktionsfähigkeit eine wesentliche Voraussetzung für die Arbeitsfähigkeit eines Menschen ist, und somit eine besondere Beachtung und einen besonderen Schutz verdient, zumal auch krankhafte Vorgänge an der Hornhaut öfters schwerer wiegende Folgen haben können als ähnliche Prozesse an der Haut, beispielsweise Entzündungsprozesse mit Narbenbildung. Da die Einwirkung der untersuchten Stoffe in der Praxis häufiger in Dampfform denn als Flüssigkeiten in Frage kommt, wurde ihre Wirkung als Luft-Dampfgemisch untersucht.

Die Hornhaut nimmt im Gesamtorganismus eine Sonderstellung ein, da sie nicht vaskularisiert ist, sondern ihre Ernährung vom Randgefäßsystem, den Gefäßen der Binde- und Lederhaut erhält. Innere Erkrankungen und Infekionskrankheiten, die zu einer Reaktion des ganzen Organismus und häufig auch zu Erkrankungen des Sehorgans führen, lassen die Hornhaut unbeeinflußt. Hier ist die Tatsache zu erwähnen, daß Immunisierungsvorgänge des Körpers nicht auch eine Immunisierung der Hornhaut hervorrufen (Vaccination). Andererseits kann aus Reaktionen der Hornhaut nicht ohne weiteres auch darauf geschlossen werden, daß die diese Reaktionen auslösenden Stoffe auch Allgemeinreaktionen auslösen müßten.

Es könnte also scheinen, daß Untersuchungen über die Wirkung irgendeines Stoffes auf die Hornhaut unter allen Umständen nur für diese selbst Bedeutung haben könnten, und sich aus der Art und

Schwere des auf der Hornhaut auftretenden Krankheitsbildes keine Schlußfolgerungen auf die allgemeine Gefährlichkeit eines Stoffes schließen ließe. Das ist auch ohne Zweifel richtig, zumal auf Grund ihres Baues die Hornhaut in ihrer Reaktionsweise auf schädigende Einflüsse beschränkt ist, während der Organismus vielfältige und verschiedenartige Reaktionsmöglichkeiten besitzt.

Es konnte also von uns nicht beabsichtigt werden, durch unsere Untersuchungen die Gefährlichkeit der betreffenden Stoffe überhaupt zu prüfen, sondern lediglich ihre isolierte Wirkung auf die Hornhaut des Auges. Wir beabsichtigten jedoch von vornherein, unsere Untersuchungsergebnisse in Beziehung zu setzen mit den durch andere Untersucher gefundenen Allgemeinerscheinungen der untersuchten Stoffe, denn alle diejenigen Chemikalien, welche in gasförmigem Zustand eine Wirkung auf die Hornhaut ausüben, haben daneben auch eine Allgemeinwirkung.

Es sollen daher zunächst einmal einige gewerbehygienisch bedeutsame Stoffe solcher Art, bei denen Hornhautwirkungen beobachtet worden sind, aufgeführt werden, ehe wir uns weiteren Betrachtungen der von uns geführten Untersuchungen zuwenden.

Häufig findet man in den Arbeitsräumen Salzsäure, die als feiner Nebel auftritt. Nach Lehmann liegt die Konzentration von Salzsäuredämpfen, die eben gerade noch vom Menschen vertragen wird, bei 0,05 ‰; 0,15 ‰ ist die für die Fabrikationsräume zulässige Höchstgrenze. Bei höheren Konzentrationen kommt es neben allgemeinen Reizwirkungen auf alle Schleimhäute zur Anätzung der Cornea, Keratitis und anschließend zu sekundärer Infektion der Hornhaut, auch findet man Nekrosen des Hornhautepithels. Ähnlich aber stärker wirkt Fluorwasserstoff. Nach Heßberg genügen Dämpfe, die von einer 0,02 ‰ wässerigen Lösung ausgehen, um eine starke Reizwirkung der Cornea hervorzurufen. (Ztrblt. f. ges. Ophthal. Bd. XX, Heft 3.) Flury fand im Tierexperiment bei einer täglich über sechs Stunden ausgedehnten Einwirkung von 0,008 mg HF. im Liter Luft nach 30 Tagen Hornhautgeschwüre. Schwefelwasserstoff an sich ein Nerven- und Blutgift, wirkt in einer Konzentration von 0,28 mg im Liter Luft reizend auf alle Schleimhäute. An der Hornhaut macht er eine typische Keratitis punktata, die nach Knapp auch bei anderen Gasen, wie Dimethylsulfat, Chloressigsäure und Allylalkohol vorkommt. (Schweizer medizin. Wochenschrift Jg. 53, Nr. 30 s. 702.) In Viscosebetrieben sah Strebel einige Fälle von zentraler punktförmiger Verätzung der Cornea, die durch Einwirkung von SO_2-Dämpfen in Seidenspinnereien entstanden waren. (Schweizer med. Wochenschrift Jg. 53, Nr. 23, S. 50 ff.) Ammoniak wird

in vielen Industrien verwendet. Seiner basischen Natur nach wirkt es reizend und ätzend, wobei es bei größeren Dichten in der Luft auch zu Hornhautschädigungen führen kann. Di Margio weist auf die Ähnlichkeit der Ammoniakverätzungen der Hornhaut mit Verbrennungen durch Röntgenstrahlen hin, er bestätigt damit die Beobachtungen, die bereits im Jahre 1904 Chalupecky gemacht hat. (Clin. oculist. Roma Saggi di ophtal. Jg. 1924, S. 63.) Dubois und Roux fanden bei Kaninchen, die Dämpfen von Äthylenchlorid ausgesetzt waren, eine porzellanartige Trübung der Cornea, die lange bestehen blieb. Steindorf sah nach intravenösen Gaben von Äthylenchlorid bei Hunden keine Hornhauttrübungen, gab er jedoch Dioform (Äthylendichlorid), fand er vorübergehende Trübungen. Bei Inhalationsnarkose mit diesem Mittel beobachtete er Hornhauttrübungen, die nicht wieder verschwanden, und die auf Nekrose des Endothels zurückgeführt werden. Ein Fall von dichter Trübung der Cornea nach Einwirkung von Aceton beschreibt Halbertsma. Er gibt jedoch den beträchtlichen Mengen von Acetaldehyd, die in dem in diesem Betrieb verwendeten Aceton enthalten waren, die Schuld an der Hornhauttrübung. (Nederlandsche Tijdschr. v. geneeske Jg. 70, II. Hälfte, Nr. 14, S. 1593.) Allylsenföl und Helvellasäure haben bei Arbeitern in Konservenfabriken eine eigenartige Bläschenbildung auf der Hornhaut verursacht. (Piek, Ztschrft. f. Augenheilkunde 1901, S. 363). Von den Kampfgasen sei hier das Dichlor-Diaethylsulfid erwähnt, das bekanntlich auf der Hornhaut Blasen und Geschwürsbildung verursacht. Brachte man im Tierexperiment einen kleinen Tropfen Gelbkreuzgas auf die Hornhaut, so traten hochgradige und ausgedehnte Hornhauttrübungen auf (Wagemann). Wirkten Gelbkreuzgasdämpfe 5—7 Stunden ein, so kam es zu einer hauchigen Trübung (Stippung) im Lidspaltenbereich, das Epithel erschien rauh und im Parenchym waren fleckige Trübungen zu sehen. Mikroskopisch fand man Gewebsnekrose des Epithels und selbst der tieferen Hornhautschichten. (Bericht des Sanitätsdepartements des Kriegsministeriums zur Kenntnis und Behandlung der Gasvergiftungen.) Der gefährlichste der chemischen Kampfstoffe, das ja auch bekanntlich „Tau des Todes" genannt wurde, ist zugleich der einzige aller Kampfstoffe, der nachhaltige und ernste Augenstörungen verursacht. Dieser Kampfstoff ist gefährlich sowohl in seiner flüssigen Form (für Haut und Auge) als auch in seiner dampfförmigen (für Auge, Haut und die Atmungsorgane).

Von den uns beschäftigenden Stoffen der technischen Lösungsmittel, wozu besonders Benzol, Toluol, Xylol, Amylalkohol, Methylalkohol, Chloroform gehören, ist von einigen ihre Gefährlichkeit

für die Haut (Ekzembildung) in ihrer flüssigen Form bekannt, von diesen und anderen auch ihre Allgemeingiftigkeit, wenn sie als Dampf von dem Organismus aufgenommen werden. Die Gefährlichkeit ihrer Einwirkung auf die Hornhaut in dampfförmigem Zustand auf die Hornhaut war jedoch vordem noch nicht Gegenstand der Untersuchung, aus der Praxis wird nichts über Hornhautschädigungen der genannten Stoffe als Dämpfe berichtet. Immerhin schienen uns aber auch aus praktischen Gründen solche Untersuchungen angebracht, da gerade genannte Stoffe als Lösungsmittel und Reinigungsmittel in gewerblichen Betrieben eine sehr starke Verbreitung gewonnen haben und ständig noch weiter Verbreitung finden. Dabei ist zu beachten, daß die genannten Stoffe die Grundsubstanzen der sogenannten technischen Lösungs- und Reinigungsmittel darstellen, dieselben dagegen von der Industrie unter Deck- und Phantasienamen in den Handel gebracht werden, Namen, die bestimmte Beziehungen zu diesen Grundsubstanzen vermuten lassen, obwohl sie in der Tat die genannten Stoffe alle oder einzeln im Gemisch enthalten, oder gar nur aus einem dieser Stoffe bestehen. So wird z. B. als Terpentinersatz das Sangajol verwendet, das wechselnden Gehalt an Benzol besitzt (10 %, 20 % oder 30%) oder gar — wie es auch vorgekommen ist — fast nur aus Benzol besteht.

Eine kurze Zusammenfassung einiger Industrien und Verwendungsarten dieser Lösungs- und Reinigungsmittel wird zeigen, ein wie großer Arbeitskreis von der Schädlichkeit, die diese Stoffe möglicherweise verursachen können, betroffen wird.

Für das Waschen der Walzen im Tiefdruckverfahren werden Benzol und seine Homologen verwendet, häufig in heißem Zustand. Lacklösungsmittel finden in einer Unzahl von Industrien und Gewerben Anwendung: Holzindustrie, Bürstenindustrie, Automobilfabrikation, Bijouterie — hier besonders als Überzug über blanke und brünierte Teile, um ein Unansehnlichwerden der betreffenden Metalle zu vermeiden — und ganz besonders im Malerei- und Lackierergewerbe.

Auch werden diese Substanzen zur Entfernung alter Anstriche oder Lacküberzüge verwendet, also stellen sie ein Waschmittel dar. Als besonders gefährliches Moment kommt noch hinzu, daß die schnelltrocknenden Lacke neuerdings auf die Gegenstände aufgespritzt werden, wobei durch den Rückprall sogar eine Vernebelung der Atemluft mit diesem Lösungsmittel eintreten kann, wenn der Arbeitsgang nicht in mit Exhaustoren versehenen Spritzkabinen vorgenommen wird. Dies ist nicht immer der Fall, auch besteht zuweilen nicht die Möglichkeit, solche Vorsichtsmaßregeln zu treffen. Des weiteren ist

zu beachten, daß die gespritzten Teile, z. B. Messingschalen, Auto- und Fahrradteile, in Trockenkammern bei erhöhter Temperatur zum Schnelltrocknen gebracht werden. Die Möglichkeit, daß diese Stoffe auch in höheren Konzentrationen in den Arbeitsräumen vorhanden sind, ist also gegeben, besonders ist aber auch zu berücksichtigen, daß auf die mit der Verarbeitung dieser Materialien beschäftigten Arbeiter solche Dämpfe oft lange Zeit in geringeren Konzentrationen einwirken. In der Literatur wird über die mannigfaltigsten Schädigungen durch Lösungsmittel berichtet. Stocké und Nelken haben in neuerer Zeit über Reizzustände der Schleimhäute des Mundes, der Nase und des Rachens sowie des Magen-Darmkanals berichtet.

Diese Möglichkeit, zu Schleimhautreizungen zu führen, legt aber den Verdacht nahe, daß auch die Cornea des Auges durch die Dämpfe dieser Lösungsmittel schädlich beeinflußt werden könnte. Wir machten es uns daher zur Aufgabe, im Tierexperiment zu prüfen, ob durch die in den technischen Lösungsmitteln hauptsächlich enthaltenen Stoffe, wenn sie als Dampf zur Einwirkung kommen, krankhafte Veränderungen der Hornhaut der Versuchstiere hervorgerufen werden können, und welche Konzentrationen allenfalls dazu erforderlich sind [1]).

Die Versuche [1]).

Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Zur Untersuchung gelangten Benzol, Toluol, Xylol, Amylacetat und Amylalkohol [2]). Alle diese Mittel wurden einzeln, als chemisch reine Substanzen auf das Kaninchenauge zur Einwirkung gebracht, weil es zunächst einmal darauf ankam, herauszufinden, welche überhaupt als schädigendes Agens in Betracht kommen.

Es kam uns bei den Versuchen darauf an, die lokale Wirkung der Stoffe zu prüfen, weshalb die Versuchsanordnung so gewählt

---

[1]) Die Tierversuche wurden im Hygienischen Institut Rostock im Jahre 1931 und 1932 durchgeführt.

[2]) Von der Verwendung eines praktisch benutzten technischen Lösungsmittels wurde wegen der Komplizierung, die eine solche Verwendung in das Experiment gebracht hätte, abgesehen. Es sei aber ausdrücklich darauf hingewiesen, daß der Möglichkeit Raum zu geben ist, daß einem solchen in der Praxis benutzten Lösungsmittel eine andere Wirkung sowohl im Sinne der Verstärkung als auch im Sinne der Abschwächung zukommen kann, als sie hier bei den untersuchten chemisch reinen Substanzen gefunden wurde.

werden mußte, daß lediglich das Auge des Versuchstieres ihrer Einwirkung ausgesetzt wurde, daß aber die Allgemeinwirkung infolge Aufnahme durch die Atmung oder die Haut nach Möglichkeit verhindert wurde.

Um den praktischen Verhältnissen Rechnung zu tragen, mußten die Stoffe also in Damofform mit Luft gemischt in bestimmter Konzentration verschieden lange, sowohl was die Dauer der einmaligen Einwirkung, als auch was die Häufigkeit mehrmaliger Einwirkungen anbetrifft, auf das Auge des Versuchstieres appliziert werden. Im einzelnen legten wir uns folgende Fragen vor:

1. Besteht die Möglichkeit, daß die bei Zimmertemperatur durch Verdampfung, nicht durch Vernebelung, erreichbaren Konzentrationen einen schädigenden Einfluß auf die Hornhaut ausüben?

2. Welche Rolle spielt die Dauer der Einwirkung, d. h. nach welcher Zeit werden möglicherweise die ersten Veränderungen nachweisbar, und wie verhalten diese sich gegebenfalls bei längerer Dauer der Einwirkung?

3. Wie verhält sich die Cornea bei zwar zeitlich begrenzter, aber wiederholter Einwirkung, und welche Rolle spielt die Zahl der Wiederholungen?

4. Werden Veränderungen an der Cornea schon mit bloßem Auge oder aber bei Untersuchung nach Anwendung von Fluorescein nachweisbar?

Da nun tatsächlich eine Veränderung der Hornhaut makroskopisch nachweisbar wurde, legten wir uns weiterhin noch die Fragen vor:

5. Wo lassen sich in der Hornhaut mikroskopisch im gefärbten Schnittpräparat Veränderungen nachweisen, und welcher Art sind diese?

a) nach einmaliger Einwirkung?

b) nach wiederholter Einwirkung?

6. Lassen sich Unterschiede nach Art und Intensität in der Wirkung der einzeln angewandten Stoffe feststellen?

7. Bestehen Beziehungen zwischen den Unterschieden der Wirkung auf die Hornhaut?

Zur Versuchsanordnung.

Bei der Herstellung der Versuchsanordnung sollten möglichst der Praxis entsprechende Verhältnisse geschaffen werden. Um die Ein-

atmung von Dämpfen und ihre Aufnahme durch die Haut, auf die wegen der Fettlöslichkeit der Substanzen Rücksicht zu nehmen ist, auszuschalten, konnte die Hornhautwirkung nicht in der Weise studiert werden, daß die Tiere in eine Atmosphäre gebracht wurden, die die Dämpfe in einer bestimmten Konzentration enthielt, ebenso widerriet sich aus durchsichtigen Gründen die Hineinbringung lediglich des Kopfes in eine solche Atmosphäre. Um eine lokale Wirkung zu erhalten, wurden daher folgende Versuchsanordnungen benutzt, die erst einmal beschrieben werden sollen.

A) Der Boden eines Erlmeyerkolbens wurde mit Watte versehen und diese mit der zu untersuchenden Substanz getränkt. Die so hervorgerufene große Oberfläche begünstigt die Verdampfung der Stoffe. Da die Dämpfe schwerer als Luft sind, mußten sie von oben her auf das Auge zur Einwirkung gebracht werden. Zu diesem Zwecke wurde das Versuchskaninchen in ein geeignetes Gestell eingespannt, wodurch gleichzeitig ein unnötiges, quälendes und lästiges, die Versuche störendes Abwehren verhindert wurde. (Das Gestell ist in den klinischen Monatsblättern für Augenheilkunde beschrieben. v. Wasielewski: Zur Photographie des lebenden Tierauges, Bd. 74.) Das Gestell wurde so gedreht, daß das Auge des Tieres nach oben sah. An dieses Auge wurde möglichst dicht der an einem Stativ befestigte Kolben mit der Öffnung herangebracht, so daß die herausfließenden Dämpfe auf das Auge trafen. Daß das tatsächlich der Fall war, ist daraus zu entnehmen, daß das Tier das Auge fest zukniff und dieses zu tränen begann. Dieses Verhalten verhinderte aber, daß Dämpfe auf die Hornhaut gelangten, es wurde daher nötig, das Auge durch einen gut sitzenden Lidspreizer geöffnet zu halten, von einer Luxation des Bulbus wurde abgesehen, da dadurch zu unnatürliche Verhältnisse geschaffen worden wären. Der durch die gewaltsame Öffnung des Auges verhinderte Lidschlag würde eine Austrocknung der Cornea zur Folge gehabt haben, wenn nicht die Tränenflüssigkeit künstlich ersetzt worden wäre. Zu diesem Zwecke wurden die Augen mit einer der Tränenflüssigkeit isotonischen Kochsalzlösung häufig bespült. (Trendelenburg: Lehrbuch der Physiologie.)

Daß die Anwendung des Lidspreizers und die Bespülung der Augen mit Kochsalzlösung von sich aus keine makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen an der Cornea bedingt, wurde durch Kontrolluntersuchungen festgestellt.

Durch diese Versuchsanordnung schien eine ganz isolierte Einwirkung auf die Hornhaut gewährleistet, denn die ausfließenden Dämpfe konnten sich gleich mit der Luft des Versuchsraumes mischen,

in dem stets für gute Lüftung gesorgt war. Auch waren die Tiere so montiert, daß eine Ansammlung der Dämpfe auf dem Tisch nicht möglich war. Sie können daher nur Spuren der Stoffe eingeatmet haben, jedenfalls so wenig, daß ihr Allgemeinbefinden dadurch in keiner Weise gestört wurde [1]).

Da jedoch diese Anordnung verschiedene Mängel zeigte, die besonders darin bestanden, daß anscheinend die Einwirkung der Dämpfe nicht konstant, sondern durch unberechenbare und nicht vorauszusehende Zufälle stoßweise vor sich ging, und darin, daß ihre Konzentration im Luft-Dampfgemisch nicht annähernd bestimmt werden konnte, wurde für die Hauptversuche eine andere Apparatur konstruiert, die für die beabsichtigten Untersuchungen exaktere Bedingungen gewährleistete.

B) Mit Hilfe einer Wasserstrahl-Druckluftpumpe wurde der entstehende angefeuchtete Luftstrom in einer mit konzentrierter Schwefelsäure beschickten Flasche getrocknet. Von hier wurde die getrocknete Luft in ein Gefäß geleitet, wo sie auf die auf ihre Hornhautwirkung zu untersuchende Substanz traf. Sie vermischte sich hier mit den Dämpfen dieses Stoffes, welcher infolge der beständigen Zufuhr von frischer Luft ständig weiter verdampfte. Dabei wurde darauf geachtet, daß das die Luft zuführende Glasrohr bis dicht über den Flüssigkeitsspiegel des untersuchten Stoffes geführt wurde, diesen aber nicht berührte, damit keine Vernebelung der Flüssigkeit hervorgerufen wurde, sondern nur die dampfförmige Substanz an das Tierauge gelangte. Auch wurde der Luftstrom so reguliert, daß nicht einmal eine Bewegung des Flüssigkeitsspiegels, geschweige denn eine Zerstäubung oder Vernebelung der Flüssigkeit eintrat. Das Luft-Dampfgemisch gelangte dann durch ein mäßig spitz ausgezogenes Rohr unmittelbar auf die Hornhaut des Versuchstieres, das auf dem bei Versuchsanordnung A. erwähnten Gestell befestigt war. Der an der Austrittsstelle entstehende Luftstrom — und darauf wurde in jedem Falle geachtet — wurde aber so schwach gehalten, daß die kleine Zündflamme eines Bunsenbrenners kaum merklich bewegt wurde. Mit dieser Apparatur gelang es, durch Regelung der Wasserzufuhr aus der Wasserstrahlpumpe bei entsprechender Regelung der Wasserabfuhr aus dem Windkessel die Menge der in der Zeiteinheit durchfließenden Luft zu variieren und damit auch in gewissen Grenzen die Menge der in der Zeiteinheit verdampften Flüssigkeit.

---

[1]) So zeigte z. B. die Kontrolle des Blutbildes keine Veränderungen etwa im Sinne einer Leukopenie.

Für die hier beschriebenen Versuche wurde jedoch die Menge der durchfließenden Luft möglichst gleich gehalten, so daß die Menge des in der Zeiteinheit auf die Hornhaut einwirkenden Luft-Dampfgemisches gleich war, und die Konzentration der Dämpfe im Gemisch sich nach der unter den obwaltenden Verhältnissen gegebener Flüssigkeit der verschiedenen Substanzen richtete.

Das durch den Lidspreizer offen gehaltene Auge des Versuchstieres muß selbstverständlich häufig mit der der Tränenflüssigkeit isotonischen Kochsalzlösung bespült werden. Es sei an dieser Stelle noch bemerkt, daß in keinem Falle Kokain angewendet wurde, da es bekanntlich bei längerer Verabreichung zu oberflächlicher Hornhautabschilferung führt.

Um eine Gewähr zu haben, daß die beobachteten Hornhautschädigungen auch dem Luft-Dampfgemisch, und zwar gerade dem in ihm enthaltenen Lösungsmittel zuzuschreiben war, und nicht etwa dem auf das Auge geblasenen Luftstrom oder gar den eventuell aus der Trockenflasche mitgeführten Schwefelsäurebestandteilen, wurden entsprechende Kontrollversuche angestellt.

Längeres Durchleiten der getrockneten Luft durch eine Bariumchloridlösung hatte keinerlei Trübung zur Folge. Damit kann also als bewiesen gelten, daß keine Schwefelsäure in das Auge gelangte. Mehrfach wiederholte Versuche haben gezeigt, daß eine Schädigung der Hornhaut durch das Aufblasen der getrockneten Luft allein, d. h. wenn sie keine Lösungsmitteldämpfe enthielt, nicht eintritt. Voraussetzung ist selbstverständlich, daß die Augen durch Bespülung mit einer der Augenflüssigkeit isotonischen Kochsalzlösung vor Aus- und Antrocknung bewahrt werden. Die Versuchsanordnung bedingt in der beschriebenen Weise eine völlige Staubfreiheit des einwirkenden Luft-Dampfgemisches, da irgendwelche angesaugten Staubteilchen im Wasser oder in der Schwefelsäure abfiltriert werden. Eine auch noch so kleine Verletzung der Hornhaut durch etwa von dem Luftstrom mitgeführte korpusculäre Elemente ist also ausgeschlossen.

Die Trocknung der Luft durch Durchleitung durch konzentrierte Schwefelsäure schuf in jedem Falle völlig gleiche Bedingungen für die Beschaffenheit der einwirkenden Luft in bezug auf ihre Aufnahmefähigkeit für die zu untersuchenden Dämpfe.

Diese Versuchsanordnung gestattet uns auch, die verdampften Mengen der untersuchten Substanz und ihre Konzentration im Luft-Dampfgemisch mit genügender Genauigkeit zu berechnen. Dazu wurde das Gemisch in eine pneumatische Wanne eingeleitet, deren Volumen bekannt war, und die Zeit bestimmt, in der alles Wasser aus ihr durch das Gemisch verdrängt wurde. Um die Menge der verdampften wirk-

samen Substanz zu eruieren, wurde die Verdampfungsflasche mit einer bestimmten Menge Flüssigkeit beschickt und genau ausgewogen. Sodann wurde die Apparatur eine bestimmte Zeit lang in Betrieb gesetzt und nach dieser Zeit die Flasche wieder gewogen. Die Gewichtsdifferenz gibt die Menge der in dieser Zeit als Dampf in dem Luft-Dampfgemisch enthaltenen Substanz.

Da wir soweit wissen, wieviel von der Substanz in einer bestimmten Zeit verdampft und wieviel Liter des Luft-Dampfgemisches in dieser Zeit die Apparatur verlassen, können wir durch einfache Umrechnung die Konzentration des Dampfes im Gemisch angeben.

Versuche mit Benzol.

Zur Anwendung gelangte chemisch reines Benzol. Die unter A. beschriebene Versuchsanordnung wurde nicht benutzt.

Bei der Anwendung der unter B. beschriebenen Versuchsanordnung gelangten folgende Benzolmengen und Konzentrationen zur Wirkung:

1. In 1800 Sekunden verdunsteten 2,5 g Benzol.
2. In 1 Sekunde verdunsteten 0,00141 g Benzol.
3. In 97 Sekunden wurden 3.5 Liter Luft-Dampfgemisch abgegeben [1]).
4. In 1 Sekunde wurden 0,036 Liter Luft-Dampfgemisch abgegeben.
5. Somit sind im Liter Benzol-Dampfgemisch 0,0386 g Benzol enthalten.

Läßt man dieses Benzol-Luftgemisch mehrere Tage hintereinander täglich eine Stunde auf das Auge des Versuchstiers einwirken, so ist nach 6—8 Tagen eine grau-weiße diffuse Trübung der Cornea zu erkennen. Schon am 3. oder 4. Tage der Einwirkung findet man einen Schleier, der besonders deutlich erkennbar wird, wenn man die Hornhautspiegelung mit der Lupe untersucht.

Bekanntlich werden leichte Epitheldefekte der Cornea im gefilterten ultravioletten Licht sichtbar, wenn man auf die Hornhaut Fluorescein träufelt und dieses dann mit Kochsalzlösung abspült, da

[1]) Solange, damit bei der von uns benutzten pneumatischen Wanne sämtliches Wasser durch das Luft-Dampfgemisch verdrängt war.

das Fluorescein an den defekten Stellen haften bleibt und durch sein Aufleuchten im Luminescenslicht mit voller Deutlichkeit die Stellen der Epitheldefekte bezeichnet.

Wenn wir dieses Hilfsmittel anwenden, so lassen sich schon nach 25 Minuten Versuchsdauer — also wenn eine Gesamtmenge von 2,085 g Benzol in 54 Liter Luft-Dampfgemisch den Apparat verlassen hat — die ersten Hornhautveränderungen nachweisen.

Diese Veränderungen bestehen in feinsten punktförmigen Trübungen, die jedoch nicht gleichmäßig über die Hornhaut verteilt sind, sondern in Gruppen zusammenstehen. Dauert die Benzoleinwirkung länger, so confluieren die Fleckchen und bilden dann schon ohne Zuhilfenahme des Luminescenslichtes erkennbare weißlich-grünliche Schleier. Aber auch diese überziehen nicht die ganze Cornea, sondern sie bilden ungleichmäßige rundliche Figuren und lassen in sich Stellen mehr oder weniger intensiver Trübung erkennen. Die Form des Schleiers ist bedingt durch die Art des Auftreffens des Luftstromes. Trifft das Benzol-Luftgemisch die Hornhaut fokal, so nähert sie sich der Kreisform, und die Trübung ist im Zentrum in der Regel intensiver als nach dem Rande zu. Die Trübung nimmt aber nicht von der Mitte nach dem Rande zu gleichmäßig ab, sondern es zeigen sich auch in den peripheren Teilen Flecken solch intensiver Trübung, wie sie die Mitte aufweist. Trifft der Strom des Gemisches die Hornhaut mehr tangential, so bildet der Schleier eine zungenförmige Figur, so daß die intensivst getrübten Stellen dem auftretenden Strom am nächsten liegen, und die Ränder hier verhältnismäßig scharf abgesetzt sind, während in der Richtung des auftreffenden Stromes die Intensität langsam abnimmt und auch die Übergänge in die unbeeinflußte Hornhaut weniger scharf abzugrenzen sind. Auch hier finden sich gewöhnlich in relativ weiter Entfernung von der Stelle der stärksten Einwirkung Flecken sehr intensiver Trübung.

Die beobachteten Verschiedenheiten der Hornhautveränderungen sind wohl darauf zurückzuführen, daß das Benzol-Luftgemisch an der Stelle, wo es die Cornea trifft, die höchste Benzolkonzentration enthält, während nach der Seite zu durch Mischung mit der Luft der Umgebung die Konzentration bereits herabgesetzt ist. Somit ginge die Stärke der Hornhautveränderungen mit der Stärke der Benzolkonzentrationen parallel. Immerhin aber scheint die Unregelmäßigkeit in der Trübungsintensität darauf hinzudeuten, daß nicht alle Teile der Cornea auf den schädigenden Reiz hin gleich stark reagieren. Ob diese Verschiedenheit der Reaktion dadurch bedingt ist, daß die obere Zell-

schicht der Hornhaut nicht überall gleich ist, und ob stellenweise stärkere oder weniger starke Schicht verhornter Zellen vorkommen können, ist nicht bekannt.

Wird nun die Hornhaut nicht wieder von neuem der Einwirkung von Benzoldämpfen ausgesetzt, so ist nach etwa vier bis fünf Tagen auch die intensivste Trübung verschwunden und eine Schädigung durch Untersuchung im Luminescenslicht nicht mehr nachweisbar. Die Hornhaut erscheint wieder völlig klar und durchsichtig. Die Reparation erfolgt also ziemlich schnell und vollständig. Es ist das hervorzuheben, weil allem Anscheine nach die Bindehaut, die im Rahmen dieser Arbeit nicht genauer untersucht wurde, viel längere Zeit noch Reizungserscheinungen zeigt.

Übersicht über Versuche mit Benzol[1]).

Dauer der Einwirkung des Luft-Dampfgemischs	Wirkung	Zeit zwischen letzter Einwirkung und Konservierung des Bulbus
10 Minuten	kaum sichtbarer Schleier	0
30 Minuten	feiner Schleier	0
10 Minuten	kaum sichtbarer Schleier	24 Stunden
30 Minuten	feiner Schleier	24 Stunden
9 Tage je 1 Stunde	intensive Trübung	0
9 Tage je 1 Stunde	intensive Trübung	24 Stunden
11 Tage je 1 Stunde	dichte Trübung	0
15 Tage je 1 Stunde	dichte Trübung	24 Stunden

Versuche mit Toluol.

Es wurde Toluolum purissimum (Witte) verwendet.

Versuche mit der unter A beschriebenen Versuchsanordnung ergaben, daß auch bei einer Einwirkung, die vier Wochen lang täglich

[1]) In der Zusammenstellung sind nur diejenigen Versuche näher angegeben, bei denen die behandelten Hornhäute einer mikroskopischen Untersuchung zugeführt wurden. Eine Zusammenstellung aller angestellten Versuche erübrigt sich, da sie Wesentliches nicht brachte, zumal alle gleichartigen Versuche bei allen Tieren gleichartig verliefen. Die nach Tötung der Tiere enukleierten Augen wurden in der üblichen Weise fixiert und gehärtet, die Hornhäute herausgeschnitten und in Paraffin eingebettet. Zur Untersuchung kamen dann 6μ-dicke mit Hamatoxilin-Eosin gefärbte Schnitte.

An dieser Stelle sei auf die Anmerkung 1 Seite 9 nochmals hingewiesen.

eine Stunde lang erfolgte, an der Cornea der Versuchstiere weder mit den üblichen Untersuchungsmethoden noch unter Zuhilfenahme des Fluoresceins und Untersuchung im gefilterten ultravioletten Licht Veränderungen an der Hornhaut nachweisbar waren. Dagegen zeigte die Bindehaut eine leichte Rötung und Schwellung, so daß anzunehmen ist, daß tatsächlich Toluol an das Auge gelangt ist.

Die Menge ist jedoch so gering, daß eine Hornhautschädigung noch nicht eintritt. Für die Geringfügigkeit der Menge und Konzentration spricht auch der Umstand, daß die Bindehautveränderungen wenige Tage (3—4) nach Aussetzen mit der Toluolapplikation verschwunden waren.

Daß aber auch dem Toluol eine Wirkung auf die Kaninchenhornhaut zukommt, geht aus den Versuchen nach der Versuchsanordnung B hervor.

Folgender Ansatz soll zeigen, welche Toluolmengen in der Zeiteinheit und welche Konzentration des Toluols im Luft-Dampfgemisch zur Einwirkung kamen.

1. In 1800 Sekunden verdunsteten 1,5 g Toluol.
2. In 1 Sekunde verdunsteten 0,00083 g Toluol.
3. In 97 Sekunden werden 3,5 Liter Luft-Dampfgemisch abgegeben.
4. In 1 Sekunde werden 0,036 Liter Luft-Dampfgemisch abgegeben.
5. Daraus folgt, daß im Liter Toluol-Dampfgemisch 0,023 g Toluol enthalten sind.

Obwohl in der Stunde nur etwa 3 g Toluol zur Verdampfung kommen, tritt eine schnellere und intensivere Wirkung als beim Benzol ein. Schon nach dreimaliger täglich einstündiger Einwirkung findet man eine diffuse milchglasartige Trübung fast der ganzen Hornhaut. Nur gelegentlich bleibt der Limbus Corneae mit einem schmalen Rand frei von Veränderungen. Wie beim Benzol bilden sich auch hier in der Trübung intensiver und wenig intensiv getrübte Stellen, doch sind diese etwas größer und gröber als beim Benzol. Im übrigen verhalten sich die Trübungen nach Form und Abstufung nach dem Rande zu entsprechend den beim Benzol gemachten Beobachtungen, nur ist die Trübung überhaupt hier dichter.

Bei der Untersuchung im Luminescenslicht mit Fluorescein läßt sich die Wirkung der Toluoldämpfe auf der Hornhaut schon nach 12 bis 15 Minuten, d. h. bei einer Einwirkung von 0,6 bis 0,75 g in 25

bis 32 Liter Luft nachweisen.Auch hier beschränken sich die ersten Veränderungen auf einzelne punktförmige Stellen, die sich in ihrer Anordnung wie beim Benzol verhalten.

Doch auch bei dieser relativ hochgradigen pathologischen Beeinflussung geht die Heilung ziemlich schnell und vollständig vonstatten. Schon sechs bis acht Tage nach der letzten Toluolapplikation ist die Trübung verschwunden, und die Hornhaut ist spiegelnd glatt und durchsichtig. Auch bei der Untersuchung im Luminescenslicht sind keine Wirkungen des Toluols mehr nachzuweisen.

Die Konjunktiva wird schwerer geschädigt als bei der Anwendung des Benzols. Das Auge ist geschwollen und zeigt einen stärkeren und länger dauernden Tränenfluß, auch dauert die Wiederherstellung der Bindehaut hier noch länger.

Übersicht über Versuche mit Toluol[1]).

Dauer der Einwirkung des Luft-Dampfgemischs	Wirkung	Zeit zwischen letzter Einwirkung und Konservierung des Bulbus
10 Minuten	kaum sichtbarer Schleier	0
30 Minuten	feiner Schleier	0
10 Minuten	kaum sichtbarer Schleier	24 Stunden
30 Minuten	feiner Schleier	24 Stunden
9 Tage je 1 Stunde	intensive Trübung	0
9 Tage je 1 Stunde	intensive Trübung	24 Stunden
11 Tage je 1 Stunde	dichte Trübung	0
15 Tage je 1 Stunde	dichte Trübung	24 Stunden

Versuche mit Xylol.

Die nach der unter A. geschilderten Versuchsanordnung angestellten Versuche ergaben, daß unter diesen Bedingungen das Xylol, auch wenn es über mehrere Wochen hin täglich eine Stunde auf das Auge des Versuchstieres appliziert wurde, keine Veränderungen der Hornhaut hervorrief, obwohl die Bindehaut schneller Reizungserscheinungen aufweist und diese auch stärker waren, als bei der Verwendung von Toluol.

Wir setzten aber auch hier die Versuche nach der unter B. geschilderten Versuchsanordnung fort.

[1]) Vgl. Anm. S. 16.

Die einwirkende Menge des Xylols und seine Konzentration im Luft-Dampfgemisch stellt sich wie folgt dar:

1. In 1800 Sekunden verdunsten 0,9 g Xylol.
2. In 1 Sekunde verdunsten 0,0005g Xylol.
3. In 97 Sekunden werden 3,5 Liter Gemisch abgegeben.
4. In 1 Sekunde werden 0,036 Liter Gemisch abgegeben.
5. Es sind also im Liter Xyloldampf-Luftgemisch 0,0138 g Xylol enthalten.

Hiernach kommen in der Stunde in 125 Liter Luft-Dampfgemisch nur etwa 1,5 bis 1,8 g Xylol zum Verdampfen. Die auf das Auge einwirkende Menge ist also erheblich geringer als beim Benzol und Toluol. Trotzdem ist aber die Hornhautwirkung nicht nur der des Benzols oder Toluols gleich, sondern übertrifft diese beträchtlich. Schon bei zweimaliger eine Stunde dauernder Einwirkung zeigt sich eine dichte Trübung der Cornea, so daß sie ein porzellanartiges Aussehen bekommt. Von irgendwelchen Unterschieden in der Trübungsstärke kann hier nicht mehr die Rede sein. Nur nach der ersten einstündigen Einwirkung sieht man gelegentlich noch etwas verschiedene Stellen im Gesamtbilde der Trübung. Unterschiede zwischen Rand und Zentrum oder in der Richtung des auftreffenden Xylol-Luftgemisches sind lediglich im Anfang der Einwirkung — etwa nach 20 Minuten festzustellen. Die ganze Hornhaut ist fast völlig gleichmäßig getrübt. Die ersten Veränderungen der Hornhaut sind schon nach etwa 18 Minuten (d. h. also bei einer entsprechend der Versuchsanordnung B. gegebenen Applikation von 21,6 Liter Luft-Dampfgemisch mit 0,3 g Xylol) bei der Untersuchung im Luminescenslicht mit Fluorescein festzustellen.

Die intensivere Wirkung des Xylols zeigt sich auch darin, daß schon nach der ersten einstündigen Einwirkung das Auge fast ganz zuschwillt und heftig tränt. Auch an der Nasen- und Rachenschleimhaut machen sich geringe Reizerscheinungen bemerkbar.

Aber auch diese als sehr schwer imponierenden Veränderungen der Hornhaut werden in einem Zeitraum von acht bis zehn Tagen, soweit das mit den üblichen Versuchsmethoden festzustellen ist, völlig ausgeglichen.

Übersicht über Versuche mit Xylol[1]).

Dauer der Einwirkung dss Luft-Dampfgemischs	Wirkung	Zeit zwischen letzter Einwirkung und Konservierung des Bulbus
10 Minuten	deutlicher Schleier	0
20 Minuten	dichte Trübung	0
30 Minuten	dichte Trübung	0
40 Minuten	dichte Trübung	0
60 Minuten	intensive Trübung	0
15 Tage je 1 Stunde	sehr dichte und vollständige Trübung	0
14 Tage je 1 Stunde	sehr dichte und vollständige Trübung	0
9 Tage je 1 Stunde	sehr dichte und vollständige Trübung	24 Stunden
15 Tage je 1 Stunde	sehr dichte und vollständige Trübung	24 Stunden
10 Minuten	deutlicher Schleier	24 Stunden
30 Minuten	dichte Trübung	24 Stunden

Versuche mit Amylacetat.

Es wurde chemisch reines Amylacetat verwendet.

Die Versuche werden nur mit der unter B. beschriebenen Versuchsanordnung ausgeführt. Die Menge des zur Einwirkung gelangenden Amylacetats und seine Konzentration im Luft-Dampfgemisch betrug:

1. In 1800 Sekunden verdunsten 1,0 g Amylacetat.
2. In 1 Sekunde verdunsten 0,00055 g Amylacetat.
3. In 97 Sekunden werden 3,5 Liter Luft-Dampfgemisch abgegeben.
4. In 1 Sekunde werden 0,036 Liter Luft-Dampfgemisch abgegeben.
5. In 1 Liter Amylacetatdampf-Luftgemisch sind also 0,0153 g Amylacetat enthalten.

[1]) Vgl. Anm. S. 16.

Das Amylacetat wirkt auf die Hornhaut nicht ganz so intensiv und schnell wie das Xylol. Seine Wirksamkeit liegt zwischen dem Toluol und Xylol, wobei es aber dem Xylol näher steht als dem Toluol. Eine Einwirkung von drei Tagen je eine Stunde lang genügt, um diffuse Trübung der Hornhaut hervorzurufen, die dann schon einen milchglasartigen Eindruck macht und völlig homogen ist. Einen Unterschied zwischen den Rand- und Mittelpartien der Cornea findet man zuweilen nach einstündiger Einwirkung noch insofern, als man sehen kann, in welcher Richtung das Luftamylacetatgemisch das Auge getroffen hat. Die ersten im gefilterten ultravioletten Licht unter Zuhilfenahme des Fluoresceins erkenbaren Veränderungen der Hornhaut findet man, wenn ca. 0,61 g Amylacetatdampf in 40 Liter Luft-Dampfgemisch den Apparat verlassen haben.

Die Bindehaut und Nasenschleimhaut der Tiere ist geschwollen, die Augenlider verkleben, und das im Versuch befindliche Auge tränt noch am nächsten Tage heftig. Auch hier erfolgt bald die Wiederherstellung der Cornea. Nach 10 Tagen erinnert bei der Untersuchung nichts mehr daran, daß die Hornhaut völlig getrübt war.

Übersicht über Versuche mit Amylacetat[1]).

Dauer der Einwirkung des Luft-Dampfgemischs	Wirkung	Zeit zwischen letzter Einwirkung und Konservierung des Bulbus
10 Minuten	feine Trübung	0
30 Minuten	deutliche Trübung	0
10 Minuten	feine Trübung	24 Stunden
30 Minuten	deutliche Trübung	24 Stunden
14 Tage je 1 Stunde	sehr dichte Trübung	0
13 Tage je 1 Stunde	sehr dichte Trübung	0
12 Tage je 1 Stunde	sehr dichte Trübung	24 Stunden

Versuche mit Amylalkohol.

Schließlich wurden noch Versuche mit Amylalkohol gemacht, es wurde wieder nur die unter B. beschriebene Versuchsanordnung verwendet. Unter Zugrundelegung der gleichen Versuchsbedingungen wie bei den anderen hier untersuchten Stoffen, d. h. einer täglich einstündigen

[1]) Vgl. Anm. S. 16.

Einwirkung eines Amylalkohol-Luftgemischs, welches im Liter Luft 0,0027 g Amylalkohol enthielt, war auch bei einer vier Wochen langen Versuchsdauer keine Beeinflussung der Cornea festzustellen, selbst bei genauer Untersuchung mit den schon öfters angegebenen Methoden.

Es kann daher angenommen werden, daß der Amylalkohol in Dampfform wenigsten in dieser Konzentration keinerlei Wirkung auf die Hornhaut ausübt. Auch auf die Bindehaut machten sich nach unseren Versuchen irgendwelche Reizwirkungen nicht bemerkbar. Die leichten Reizungserscheinungen derselben, die bei den Versuchen festzustellen waren, sind auf die Wirkung des Lidspreizers allein zurückzuführen, da sie das Maß der bei den Kontrollversuchen beobachteten Reizungserscheinungen in keiner Weise überschritten.

Ergebnisse der histologischen Untersuchungen.

Um einen näheren Einblick in die Art der durch die untersuchten Stoffe bedingten Hornhautschädigungen zu gewinnen, wurde die Hornhaut der Versuchstiere einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen.

Die in dieser Hinsicht angestellten Untersuchungen können und sollen zunächst nur einen orientierenden Überblick ermöglichen. Die mannigfaltigen auftauchenden Fragen nach der Art der Frühwirkung sowie auch nach den Reparationsvorgängen, um hier nur einiges anzudeuten, hätte eines Aufwandes an Zeit bedurft, der dem Verfasser nicht möglich war [1]).

Im folgenden sollen die Ergebnisse unserer mikroskopischen Untersuchungen nach den angewandten Stoffen gesondert mitgeteilt werden.

Nach einer 10 Minuten lang dauernden Benzoleinwirkung findet man im Schnitt eine feine Abschilferung der obersten Epithelschicht, die wie feine Schuppen abgehoben ist. Bei einer Einwirkung von 30 Minuten erreicht diese Abschilferung einen beträchtlicheren Grad, dazu kommt, daß bei dieser Einwirkungsdauer schon eine leichte Lockerung zwischen Epithelschicht und Hornhautgrundsubstanz eintritt. Erfolgt die Einwirkung mehrere Tage eine Stunde lang, so findet man, daß diese Lockerung zwischen Epithelschicht und Hornhautgrundsubstanz weiter fortgeschritten ist, aus der Lockerung ist eine Trennung geworden, die Epithelschicht wölbt sich als Ganzes bogenförmig vor, jedoch ohne daß die einzelnen Zellen des vorgewölbten Teiles ihren Zusammenhang miteinander verlieren. Es bildet sich gleichsam eine Blase. Diese Blasenbildung ist beim Benzol noch verhältnismäßig gering, wenn

[1]) Die Durchführung der oben beschriebenen Versuche und die mikroskopische Untersuchung der gefärbten Schnitte erstreckte sich auf über ein Jahr, obwohl für die Herstellung der Schnittpräparate dem Verfasser durch liebenswürdiges Entgegenkommen von Herrn Prof. v. Wasielewski, dem Verfasser sich auch hierfür zu großem Danke verflichtet fühlt, technische Hilsfkräfte des hygienischen Instituts zur Verfügung standen.

Bezüglich der Versuche, durch die das Material gewonnen wurde, sei auf die Zusammenstellungen auf S. 16, 18, 20, 21 verwiesen.

man sie mit den anderen Stoffen vergleicht. Auch tritt sie relativ spät auf, denn sie ist ja erst nach mehrtägiger einstündiger Einwirkung zu bemerken. Die Zellen des vorgewölbten Teiles zeigen in ihrem färberischen und strukturellen Verhalten keine Abweichung von der Norm, sie sehen also genau so aus wie die Epithelzellen, die noch im Zusammenhang mit der Grundsubstanz stehen.

Anders ist der Befund beim Toluol. Man kann sagen, daß die histologischen Bilder, die die Hornhaut nach 30 Minuten langer Benzoleinwirkung zeigt, schon nach 10 Minuten dauernder Toluoleinwirkung erreicht werden. Nach 30 Minuten dauernder Toluoleinwirkung finden wir schon das Stadium der Blasenbildung, stellenweise ist die Grundsubstanz von dem Epithel getrennt, jedoch ohne daß die abgehobene Epithelschicht zerstört oder in ihrem Zusammenhange gelockert wäre. Bei den Versuchen mit über mehrere Tage fortgesetzter je einstündiger Einwirkung von Toluol tritt eine vermehrte Blasenbildung ein, auch sind die Blasen größer als beim Toluol überhaupt.

Diese Blasenbildung erreicht nun beim Xylol und Amylacetat noch beträchtlichere Grade. Schon nach kurzer Zeit (30 Minuten) bildet sich eine ganz deutliche Vorwölbung aus, bei der die Zellen im übrigen noch ein normales Verhalten zeigen. Wird diese Einwirkung jedoch 60 Minuten und mehr fortgesetzt, so wird die Färbung der Zellkerne in den vorgewölbten Partien intensiver, die Struktur wird verwaschen. Es sieht so aus, als ob sich die Epithelzellen infolge eines Schrumpfungsprozesses aus dem Zellverband loslösten. Schließlich ist der Zellzusammenhang an der Stelle der Blase völlig zerrissen, das Epithel ist nur noch in Fetzen vorhanden, im Schnitt liegen einzelne Zellen ohne Zusammenhang umher.

Auch wenn es sogar zur Zerstörung des Epithels gekommen ist, finden wir an der Hornhautgrundsubstanz eigentlich keine größeren Veränderungen. Man kann höchstens von einer gewissen Infiltration sprechen, die sich darin zeigt, daß wir mehr Zellen zwischen den einzelnen Fasern der Grundsubstanz finden, als in den Präparaten, die von Hornhäuten stammen, welche nur minutenlang, d. h. unter einer Stunde, dem schädigenden Agens ausgesetzt waren. Jedenfalls konnten wir in keinem Falle etwa finden, daß die Grundsubstanz der Hornhaut in ihrem Faserverlauf sich verändert hätte. Der Grad der Infiltration der Grundsubstanz ist nun auch vom angewendeten Stoff abhängig: Sie ist am stärksten bei der Verwendung von Xylol und Amylacetat, schwächer beim Toluol und gering beim Benzol.

Über sonstige Veränderungen an der Hornhaut, besonders wenn die Applikation der schädlichen Substanz mehrere Tage dauert, oder

das Schnittmaterial erst 24 Stunden nach der letzten Einwirkung der Dämpfe gewonnen wurde, läßt sich nichts Bestimmtes sagen. Es macht zuweilen den Eindruck, als ob sich dann im Epithel zahlreiche Zellen in Mitose befänden, mehr als in der normalen Hornhaut. Doch wären hier spezielle Untersuchungen nötig, die den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten würden.

Die histologischen Untersuchungsergebnisse zeigen, daß allen Stoffen, die zur Untersuchung gelangten, eine schädliche Wirkung auf die Hornhaut zukommt, und daß sich die Wirkung in der Hauptsache auf das Epithel erstreckt, wenn auch die Grundsubstanz nicht ganz unbeeinflußt bleibt. Weiterhin zeigt die mikroskopische Untersuchung, daß zwischen den durch die verschiedenen Stoffe hervorgerufenen Veränderungen keine grundsätzlichen Unterschiede bestehen. Die oben beschriebenen Unterschiede in den Graden der Wirksamkeit der einzelnen Substanzen finden dagegen ihre Bestätigung durch die Epithelveränderungen, die in den Schnitten beobachtet wurden.

Die Versuche haben nun noch gezeigt, daß die Schädlichkeit der einzelnen Stoffe nicht den unter normalen Verhältnissen verdampfenden absoluten Mengen parallel geht, der Flüchtigkeit entspricht, so daß dem Stoff, der am flüchtigsten ist und daher in der Zeiteinheit nach Menge und Konzentration im Luft-Dampfgemisch auch die größte Schädlichkeit zukäme. Vielmehr ist es gerade so, daß das Benzol, der relativ flüchtigste Stoff, nur eine relativ geringe Schädigung bewirkt, während das nur in geringer Konzentration zur Applikation gelangende Xylol, sogar schon in wesentlich kürzerer Zeit, also bei einer Einwirkung sehr viel geringerer absoluter Mengen, eine ungleich größere schädliche Wirkung entfaltet. Zwischen diesen beiden Stoffen steht das Toluol. Das Amylacetat kommt in seiner Wirkung dem Xylol nahezu gleich. Die Konzentration des Amylacetats im Luft-Dampfgemisch ist ungefähr gleich der des Xylols. Allerdings ist es nötig, die Einwirkung dieses Gemisches länger auszudehnen, um eine deutliche Veränderung an der Hornhaut hervorrufen zu können, die dann aber völlig der beim Xylol gesetzten Schädigung gleichkommt.

Auch die Zeit, die für die völlige Heilung der Schädigungen der Hornhaut erforderlich ist, läßt Schlüsse auf die Intensität der Wirksamkeit der einzelnen Stoffe zu. Auch hier herrscht eine fast genaue Übereinstimmung zwischen dem Xylol und dem Amylacetat.

Unter der Berücksichtigung der chemischen Konstitution läßt sich sagen, daß beim Benzol und seinen Homologen die schädliche Wirkung auf die Hornhaut des Kaninchenauges mit der Einführung einer CH_3-Gruppe in den Benzolring steigt. Dieses Ergebnis entspricht der

Wirkung dieser Stoffe als Blut- und Nervengifte, denn auch hier wirkt Benzol weniger stark als Tuluol, und das Xylol stärker als das Toluol.

Die starke Reizwirkung des Amylacetats besonders gegenüber dem Amylalkohol ist auf seine Eigenschaft als Ester zurückzuführen, denn die Ester gelten im allgemeinen als starke Reizgifte für den Organismus, besonders für die Haut und Schleimhäute.

Wenn auch die Ergebnisse der Tierversuche nicht so ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können, so sind doch die beobachteten Hornhautveränderungen bei den Versuchskaninchen so deutlich und eindeutig, daß der Schluß erlaubt ist, daß die untersuchten Stoffe u. U. auch auf die Hornhaut des Menschen schädigend wirken können. Es ist hier besonders daran zu denken, daß ja in der Praxis viele andere Schädigungen hinzutreten, und daß durch außerordentlich geringe Schädigung des Hornhautepithels anderen Erkrankungen der Boden bereitet werden kann. So z. B. kann eine verhältnismäßig geringe Schädigung der Cornea den stets im Bindehautsack befindlichen Keimen das Eindringen in die Hornhaut gestatten.

Die Ergebnisse der beschriebenen Untersuchungen mit den Substanzen aus technischen Lösungsmitteln zeigen zwischen der Allgemeingiftigkeit dieser Stoffe und der Schädlichkeit für die Cornea so große Übereinstimmung, daß der Gedanke auftauchen könnte, daß vielleicht die Hornhaut als Testobjekt für die Prüfung der Toxizität bestimmter Substanzen eine Bedeutung haben könnte. Auf das Gebiet der gesundheitlichen Schädlichkeit der Dämpfe technischer Lösungsmittel angewandt, eröffnet sich hier ein Ausblick, daß Gefährlichkeit durch die experimentelle Untersuchung an der Kaninchenhornhaut festgestellt werden könnte. Ein abschließendes Urteil könnte erst dann abgegeben werden, wenn weitere Lösungsmittelsubstanzen und deren Gemische in der geschilderten Weise vergleichend untersucht worden sind.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode beschrieben, mit der es gelingt, die Wirkung von Dämpfen in sogenannten technischen Lösungsmitteln enthaltener Substanzen auf die Hornhaut des Kaninchenauges zu untersuchen.

2. Untersucht wurden Benzol, Toluol, Xylol, Amylacetat und Amylalkohol.

3. Die Intensität der schädlichen Wirkung dieser Stoffe hat von der geringsten bis zur stärksten Wirkung folgende Rangordnung: Benzol, Toluol, Amylacetat, Xylol; der Amylalkohol hatte keine Wirkung.

4. Die untersuchten Stoffe greifen das Epithel der Hornhaut an und wirken ähnlich wie ätzende Substanzen.

5. Die Reparationsfähigkeit der Hornhaut gegen diese schädlichen Einflüsse erweist sich als sehr gut, bleibende Schädigungen sind bei den angewandten Konzentrationen nicht beobachtet worden.

6. Zwischen der Hornhautschädlichkeit und der allgemeinen Giftigkeit der untersuchten Stoffe zeigen sich gute Übereinstimmungen, daß möglicherweise die durchgeführten Untersuchungsmethoden eine Handhabe bieten, Lösungsmittelsubstanzen und Lösungsmittel auf ihre Allgemeinschädlichkeit in einfacher und schneller Weise zu prüfen.

An dieser Stelle sei es mir vergönnt, Herrn Professor v. Wasielewski sowie Herrn Dr. phil et med. Haack für die Stellung des Themas und die mir gewordene Unterstützung und Förderung bei der Abfassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Brezina: Die gewerblichen Vergiftungen und ihre Bekämpfung. (Enke, Stuttgart 1932.)

Cords: Gewerbliche Erkrankungen des Auges. (Handbuch der socialen Hygiene und Gesundheitsfürsorge 2. 1926.)

Curschmann: Erkrankungen durch Benzol und seine Homologen. Ärztliche Merkblätter für berufliche Erkrankungen.

Flury und Zernik: Schädliche Gase. (1931.)

Flury: Gasvergiftungen. (In Bethe Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. 1925.)

Heßberg: Veränderungen und Erkrankungen der Augen durch Beruf und Gewerbe. (Ztrbl. für ges. Ophthal. XX. Heft 3 u. 6.)

Hirsch: Berufskrankheiten des Auges. 1910.

Jeß: Kriegsverletzungen der Augen durch Gaswirkung, Verbrennung, chemische Mittel. (Handbuch der ärztl. Erfahrungen im Weltkrieg. Bd. V. 1922.)

Knapp: Schweizer med. Wochenschrift. Jg. 53. Nr. 30 S. 702.

Lehmann: Lehrbuch der Arbeits- und Gewerbehygiene 1919.

Löwy: Klinik der Berufskrankheiten 1924.

Muntsch: Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfgaserkrankungen 1932.

Margio, C. di: Clin. oculist. Roma saggio di ophthal. Jg. 1924. S. 63—78.

Nelken: Ztrbl. für Gewerbehygiene 18. Jg. Heft 7. 1931.

Piek: Zeitschrift für Augenheilkunde 61. Heft 6. S. 325/32.

Steindorf: Über die Wirkung einiger Chlorderivate des Methans, Aethans und Aethylens auf die Hornhaut des Tierauges. (Von Graefes Archiv f. ges. Ophthal. Bd. 109. Heft 1—2.)

Walden, P.: Hundert Jahre Benzol. (Zeitschrift f. angew. Chemie 39, 125. 1926.)

von Wasielewski und Sorgenfrei: Lebendphotographie der geimpften Kaninchenhornhaut. Sonderdruck aus dem Bericht über die 47. Zusammenkunft der deutschen ophthalmol. Gesellschaft in Heidelberg.

Zangger: Über die modernen Lösungsmittel (Archiv f. Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 1930. Bd. I. S. 77.)

Lebenslauf.

Ich, Erich Müller-Lobeck, wurde am 2. Oktober 1906 als dritter Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Sigfrid Müller und seiner Frau, Margarete geb. Lobeck, in Grimma (Sa.) geboren.

Meine Schulbildung erhielt ich zunächst von 1913 bis 1917 auf der höheren Bürgerschule meiner Heimatstadt, von dort siedelte ich Ostern 1917 auf das städtische Progymnasium Grimma über, das ich bis Ostern 1920 besuchte. Von dieser Zeit bis zu meinem Abitur im März 1927 war ich auf der Fürsten- und Landesschule St. Augustin in Grimma.

Meine vorklinischen Semester verbrachte ich in Jena, wo ich SS. 1927 bis SS. 1929 studierte und am Ende des 5. Semesters das Physikum bestand. Nach einem Wintersemester in München studierte ich seit SS. 1930 in Rostock, wo ich am 17. Dezember 1932 das ärztliche Staatsexamen beendete. Das praktische Jahr absolvierte ich an der medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Professor Morawitz) und bin seit Januar 1934 erst als Volontär, später als Assistenzarzt der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Wurzen (Sa.) tätig.

Seit dem Jahre 1917 trage ich mit ministerieller Genehmigung zur Erinnerung an die im Weltkriege gefallenen Brüder meiner Mutter den Familiennamen „Müller-Lobeck".